

药物涂层球囊治疗症状性颅内动脉狭窄的研究进展

陈菊芳, 李绍发*

(右江民族医学院附属西南医院神经内科, 广西 百色 533000)

【摘要】颅内动脉狭窄作为缺血性卒中的重要诱因之一, 临床多应用药物、血管介入术进行治疗, 但颅内动脉狭窄度高达 70%~99% 的患者在药物系统治疗后仍有较高的卒中风险。随着冠状动脉介入技术的不断发展, 药物涂层球囊作为一种新型技术, 逐渐被广泛应用到临床中, 具有操作简单、术后双联抗血小板时间短、术后出血风险小、体内不留异物等优点。目前, 关于药物涂层球囊的多个临床试验成果已经公布, 现就药物涂层球囊的概念、作用机制, 在症状性颅内动脉狭窄中的治疗优势、临床实践及注意事项等方面进行综述, 以期临床治疗症状性动脉狭窄提供指导和参考, 有效降低再狭窄发生率与并发症发生率, 维护和改善广大患者的生命健康。

【关键词】药物涂层球囊; 症状性颅内动脉狭窄; 支架内再狭窄; 并发症

【中图分类号】R543.3

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.10.0135.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.10.044

颅内动脉狭窄可造成患者脑供血不足, 也是再发卒中的重要危险因素, 颅内动脉血管管径较小、管壁较薄且呈迂曲状, 治疗难度较大, 临床必须及时应用降脂、抗血小板聚集等药物以缩小斑块面积, 改善缺血症状, 病情严重者需要接受支架植入手术治疗。经皮腔内血管成形术与支架置入术、经皮腔内血管成形术等治疗手段在颅内动脉狭窄治疗中均有着广泛的应用, 能使广大患者从中收益, 但是术后患者出现支架内再狭窄的风险较高, 对患者术后恢复及预后改善可产生不良影响^[1-2]。药物涂层球囊是临床治疗症状性颅内动脉狭窄的一种新型治疗手段, 是在球囊表面附着一层能抑制细胞增生的药物, 将球囊成形技术与药物洗脱技术结合, 通过扩张药物涂层球囊, 将球囊上的药物与冠状动脉狭窄处血管内膜充分接触, 抑制平滑肌增生, 改善管腔直径, 降低再狭窄率^[3]。现就药物涂层球囊的概念、作用机制, 在症状性颅内动脉狭窄中的治疗优势、临床实践及注意事项等方面进行综述, 以期临床治疗症状性动脉狭窄提供参考, 现报道如下。

1 药物涂层球囊简介与作用机制

1.1 药物涂层球囊简介 药物涂层球囊涂层材料主要包括药物、赋形剂, 其中赋形剂对药物释放、涂层耐久性及

药物溶解性均可产生重要影响, 临床研究较多应用的赋形剂为纳米粒子类赋形剂、高分子聚合物及化合物等, 但是药物与赋形剂涂层球囊普遍存在药物滞留率低问题。虽然应用纳米材料复合涂层在一定程度上可使药物滞留率得到提高, 但仍具有载药量低、内吞效率差、肿瘤细胞内无法特异性释放药物等不足。药物涂层球囊现阶段主要是利用紫杉醇为主的抗增殖作用, 紫杉醇具有高吸附率与亲脂性的特点, 接触血管内膜后即可迅速释放, 还能够被迅速吸收, 对平滑肌细胞可产生持久且强效的增殖抑制作用。紫杉醇通过多个途径抑制动脉内膜增生: ①抑制平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖; ②抑制平滑肌细胞、成纤维细胞和白细胞向动脉内膜迁移; ③抑制细胞外基质的分泌。此外, 紫杉醇涂层起到抑制内膜增生效果的最佳药物浓度范围为 1~3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, 此浓度的紫杉醇被释放到损伤后的血管壁, 可持续地作用于内皮细胞和血管平滑肌细胞, 继而起到抗内膜增生的作用^[4]。雷帕霉素属于大环内酯类抗生素, 可阻断血管损伤后的新内膜形成, 对于降低术后血管再狭窄发生率有重要的应用价值, 而且该药物具有较好的抗炎效果, 治疗范围更广, 安全性更高^[5]。

1.2 药物涂层球囊作用机制及循证研究分析 药物涂层球囊主要通过将药物均匀涂层在球囊表面, 通过导管

作者简介: 陈菊芳, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 神经内科。

通信作者: 李绍发, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 神经内科。E-mail: Lishaofa88@sina.com

Mol Imaging, 2020, 47(5): 1209-1219.

[29] CHEN Z Y, FU R, TAN X Y, et al. Dynamic ¹⁸F-FDG PET/CT can predict the major pathological response to neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer,

2022, 13(17): 2524-2531.

[30] 马然, 张喜平. ¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤代谢体积与最大标准摄取值预测乳腺癌患者新辅助化疗疗效的效能比较[J]. 广西医学, 2016, 38(6): 776-780.

输送到病变位置,扩张涂有抑制平滑肌细胞增殖药物的球囊,在短时间内将药物释放到病变血管壁并被组织吸收,从而达到治疗支架内再狭窄的目的。药物涂层球囊作用机制主要表现为在以下方面:①药物涂层球囊无金属网格且不会出现聚合物基质残留现象,能够有效减轻内膜炎症反应并降低血栓形成风险;还能够缩短双联抗血小板时间,有利于为近期需要接受手术治疗的患者及无法耐受双联抗血小板聚集的患者提供治疗选择。②药物涂层球囊释放药物后,球囊出现扩张现象,可使药物与血管壁充分接触,从而有助于血管壁迅速摄取药物,同时还能够保证血管壁对药物吸收的均一性。③药物涂层球囊治疗在短时间内快速转移和释放药物到病变血管壁中,药物与细胞微管蛋白的亚单位结合,导致微管功能障碍,继而发挥长期抗血管内膜增生的作用;同时其还可有效抑制细胞表型改变,抑制内膜增生性炎症反应。药物涂层球囊相关临床研究为临床支架内再狭窄治疗方式的选择提供了重要的依据,同时也积累了大量的循证医学依据,充分证明了药物涂层球囊治疗的安全性和可靠性。CHEN 等^[6]研究中对第一代 SeQuent 药物涂层球囊及 Restore 药物涂层球囊在支架内再狭窄中的应用效果进行分析,研究中对患者进行 1 年随访,研究结果表明,两组患者靶血管狭窄程度比较,差异无统计学意义。宋涛等^[7]研究中,纳入 43 例下肢动脉硬化闭塞症支架术后再次狭窄患者,根据治疗方式分为药物涂层球囊组(18 例,药物涂层球囊血管成形术)和普通球囊组(25 例,普通球囊血管成形术)两组,研究中对患者进行 1 年随访,结果发现,术后 6、12 个月药物涂层球囊组的靶血管通畅率分别为 100.00%、88.89%,高于普通球囊组的 72.00%、52.00%,说明药物涂层球囊术治疗下肢动脉硬化闭塞症支架术后再次狭窄患者的效果优于普通球囊血管成形术。上述研究说明,药物涂层球囊在一定程度上解决了支架内再狭窄问题。

2 药物涂层球囊在症状性颅内动脉狭窄中的治疗优势分析

血管内治疗为临床治疗颅内动脉狭窄的重要手段,但是经皮腔内血管成形术和支架置入术后发生支架内再狭窄的可能性较大,手术操作过程中机械应力可损伤血管内膜,复杂的血管内膜损伤修复机制被诱发,导致血管壁结缔组织与平滑肌细胞增殖,使得再狭窄发生,因此应用抗增殖药物能够通过对内皮增生发挥抑制作用的方式来降低再狭窄发生率^[8]。现阶段,药物洗脱支架及药物球囊治疗在冠状动脉病变、外周血管病变等血管病变治疗中均已经获得了广泛的应用,且临床应用有效性和安全性均已获得了验

证,与药物洗脱支架治疗相比,药物球囊治疗由于无需在血管内遗留金属异物,故而可使支架异物引发的长期炎症反应得到抑制^[9];药物洗脱支架血管壁覆盖率相对较低,约为 15%,而药物球囊则能够保证药物释放的均一性和有效性;药物球囊治疗能够有效减轻患者的经济负担^[10];药物涂层球囊不会使动脉原有的柔韧性及解剖学特征得到改善,同时也不会使血管内血流状态发生变化,故而在慢性完全闭塞性疾病、分叉病变及小血管病变等复杂病变的治疗中具有非常明显的优势^[11]。综上,药物涂层球囊在症状性颅内动脉病变等动脉病变治疗中优势明显,具有非常广阔的应用前景。

3 药物涂层球囊在症状性颅内动脉狭窄治疗中的临床实践分析

3.1 颅内动脉粥样硬化性狭窄 REMONDA 等^[12]研究中,采用药物涂层球囊经皮腔内血管成形术治疗的颅内动脉粥样硬化性狭窄患者,成功率达 100%,且围术期未发生并发症,而且随访 3 个月缺血性事件及再狭窄发生率均为 0%,随访 9 个月再狭窄发生率与症状性再狭窄发生率分别达 15%、12%。ZHANG 等^[13]研究中,接受药物涂层球囊治疗的颅内动脉粥样硬化性狭窄患者,成功率达 100.00%,动脉夹层发生率与卒中发生率均为 6.67%,患者经内科治疗后恢复良好;接受药物涂层球囊经皮腔内血管成形术治疗的患者围术期并发症发生率及再狭窄发生率分别为 2.38%、4.76%,而症状性再狭窄发生率为 2.38%。WANG 等^[14]研究中,症状性颅内动脉狭窄病变患者接受药物涂层球囊治疗后围术期并发症发生率达 5.71%、再狭窄发生率达 8.33%,症状性再狭窄发生率为 0.00%。

3.2 症状性椎动脉开口处狭窄 刘佳明等^[15]研究中对症状性椎动脉开口处狭窄患者实施紫杉醇药物涂层球囊治疗,介入治疗成功率达 100%,且术后即刻狭窄率显著降低,术中 1 例患者斑块部位出现夹层,补救性置入支架后夹层随即消失,夹层发生率达 2.33%,未出现脑出血、血栓形成及死亡等不良事件。随访 12~16 个月显示,患者临床症状改善率达 95.35%。上述研究说明,紫杉醇药物涂层球囊治疗症状性椎动脉开口处狭窄,具有较好的治疗效果,药效持续时间长,且安全性良好。

3.3 大脑中动脉粥样硬化急性闭塞 杨文进等^[16]研究中,对 2 例大脑中动脉粥样硬化急性闭塞患者,在完成血栓切除后实施药物涂层球囊治疗,通过增加药物涂层球囊的方式取得去除病变的效果,药物涂层球囊到达病变部位后持续扩张 60 s,确保药物能够持续浸润病变血管,然后根据夹层形成情况与血管弹性回缩情况,通过自膨胀支架

植入维护血管形态。术后、12 个月对患者进行随访,随访结果表明,患者未出现明显的血管再狭窄现象,预后良好。与传统球囊相比,药物涂层球囊能够减轻支架金属对血管内膜造成的刺激,有效抑制血管内膜增生,有助于控制和减少并发症,对于促进患者病情改善及临床症状缓解有非常重要的价值。

3.4 椎动脉亚急性闭塞卒中 胡明哲等^[17] 研究中对 1 例椎动脉亚急性闭塞卒中患者实施药物涂层球囊扩张,随访结果表明,患者术后恢复较好,数字减影血管造影首次检查结果表明,患者大脑后动脉、小脑上动脉、小脑后下动脉及基底动脉、左侧椎动脉均无明显扩张或狭窄等现象。药物涂层球囊扩张成形或者支架置入尤其适用于存在血流动力学障碍或斑块不稳定的患者,但是患者出现穿支动脉闭塞或血管内再狭窄等并发症的可能性较大;此外,长期应用双联抗血小板聚集治疗容易诱发出血、消化道损伤等不良反应。受材料的影响,串联病变、长节段及小管径等无法通过支架置入方式取得理想的纠正效果。单纯球囊扩张可导致急性血栓形成风险显著升高,在不实施支架置入的情况下进行药物涂层球囊扩张成形治疗也具有较高的可行性与安全性,能够使单纯球囊扩张或支架置入的局限性得到有效弥补,可为临床探索治疗颅内动脉狭窄等相关疾病的适应证提供参考。

3.5 椎基底动脉支架内再狭窄 唐焱等^[18] 研究中,以 21 例椎基底动脉支架内再狭窄患者为研究对象,为所有患者提供药物涂层球囊治疗,研究结果表明,全部患者均顺利完成介入治疗且围术期未发生短暂性脑缺血发作、卒中及死亡等不良事件,2 例患者接受药物涂层球囊治疗后残余狭窄率高于 50% 并实施 Apollo 支架植入,药物涂层球囊治疗椎基底动脉支架内再狭窄的成功率达 90.5%,患者术前靶血管狭窄程度为 $(78.1 \pm 11.3)\%$,术后靶血管平均狭窄程度降至 $(22.1 \pm 8.3)\%$,可知药物涂层球囊在椎基底动脉支架内再狭窄的应用价值较高,具有较高的安全性和可行性,既能够提高成功率,还能够有效降低再狭窄率,为临床治疗提供了重要指导。随着椎基底动脉支架内再狭窄程度不断增加,再次治疗难度也随之增大,血栓形成风险进一步增加,因此,针对重度狭窄患者或者狭窄程度迅速进展患者必须尽早进行科学有效的干预措施。但是现阶段,临床关于药物涂层球囊治疗椎基底动脉支架内再狭窄的相关研究仍然较少,长期应用效果仍有待进一步随访观察。

4 药物涂层球囊治疗症状性颅内动脉狭窄注意事项

现阶段,药物涂层球囊主要针对冠状动脉病变设计,在颅内动脉病变治疗中可能会出现支架无法到位的不足,

治疗过程中若出现路径血管迂曲,可在中间导管或者远端通路导管协助下使球囊到位,治疗前应采取预扩张手段,可通过普通球囊对比病变部位进行预扩张,有助于降低药物球囊到位失败的发生率,如若出现影响血流的血管夹层,可配合补救性支架置入治疗^[19];在实施药物涂层球囊经皮腔内血管成形术治疗时通过缓慢充盈球囊并对球囊进行检查然后实施次全扩张,有助于降低穿支血管闭塞、动脉夹层等并发症发生率;药物涂层可导致药物涂层球囊通过性与顺应性降低,术中常应用指引导管或者中间导管建立通路,应用球囊锚定技术有助于使导管尽可能接近靶病变部位^[20];为了有效减少各类并发症,临床在治疗过程中必须严格把握适应证,术中必须确保谨慎操作,确保各项操作规范合理。

5 小结与展望

药物涂层球囊在症状性颅内动脉狭窄治疗中的安全性与有效性均较高,药物涂层球囊扩张成形术无需置入永久性支架,能够有效缩短双联抗血小板聚集治疗时间,可显著降低出血风险,为患者赢得更多的治疗机会,有效维护和保障广大患者的生命安全和身心健康,为临床治疗症状性颅内动脉狭窄提供了新的方法和思路。现阶段,临床多以紫杉醇为球囊表面涂层药物,可对平滑肌细胞增殖发挥非选择性抑制作用,但是患者存在急性血栓形成风险,联合应用雷帕霉素对于降低支架内血栓形成风险及改善患者预后等有重要价值。目前,药物涂层球囊治疗颅内动脉狭窄的价值仍然缺乏大样本和长时间研究的支持,治疗仍然属于探索阶段,其有效性与安全性仍然有待高质量、大样本及长期随访研究得到进一步的深入验证。

参考文献

- [1] 李光建,陈康宁,周振华,等. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄支架置入术治疗的长期疗效观察 [J]. 中华解剖与临床杂志, 2021, 26(3): 277-281.
- [2] 邱茜茜,蔡直铎,徐晓敏. 经桡动脉和股动脉穿刺行支架置入术治疗颅内动脉狭窄的效果比较 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(34): 6454-6456.
- [3] 杨希孟,陆军,祁鹏,等. 药物涂层球囊治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的临床研究 [J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(6): 551-556.
- [4] 李飞飞,李文华,欧敬民,等. 紫杉醇药涂层球囊在治疗症状性下肢动脉硬化闭塞症的临床随访研究 [J]. 中国综合临床, 2019, 35(5): 469-473.
- [5] 钟继明,黄学成,张景昌,等. 冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入术后支架内再狭窄临床预测因素探讨 [J]. 介入放射学杂志,

- 2017, 26(10): 874-877.
- [6] CHEN Y D, GAO L, QIN Q, et al. Comparison of 2 different drug coated balloons in In-Stent restenosis: The RESTORE ISR China randomized trial[J]. Jacc Cardiovasc Interv, 2018, 11(23): 2368-2377.

[7] 宋涛, 孙勇, 聂中林, 等. 药物涂层球囊与普通球囊治疗下肢动脉硬化闭塞症支架置入术后支架内再狭窄的疗效对比 [J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(5): 350-354.

[8] 李占鲁, 黄嵩. 紫杉醇涂层球囊的应用现状和不足以及新一代药物涂层球囊的研究进展 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(4): 299-302.

[9] GRUBER P, REMONDA L. Device profile of different paclitaxel-coated balloons: Neuro Elutax SV, Elutax 3 Neuro and sequent please NEO for the treatment of symptomatic intracranial high-grade stenosis: overview of their feasibility and safety[J]. Expert Rev Med Devices, 2020, 17(2): 87-92.

[10] 孟帅, 邹开源, 金泽宁. 药物涂层球囊术后定量血流分数对小血管疾病预后的预测价值 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(12): 1190-1196.

[11] 王永刚, 史振宇, 郭大乔, 等. 药物涂层装置治疗椎动脉起始处狭窄病变的临床疗效分析 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(2): 147-152.

[12] REMONDA L, DIEPERS M, BERBERAT J, et al. Drug-coated balloon treatment in symptomatic intracranial high grade stenosis: A retrospective study of 33 patients[J]. Clin Neuroradiol, 2021, 31(1): 45-49.

[13] ZHANG J, ZHANG X, ZHANG J P, et al. Drug-coated balloon dilation compared with conventional stenting angioplasty for intracranial atherosclerotic disease[J]. Neurosurgery, 2020, 87(5): 992-998.

[14] WANG A Y C, CHANG C H, CHEN C C, et al. Leave nothing behind: Treatment of intracranial atherosclerotic disease with drug-coated balloon angioplasty[J]. Clin Neuroradiol, 2021, 31(1): 35-44.

[15] 刘佳明, 潘鹏宇, 陈立刚, 等. 紫杉醇药物涂层球囊成形术治疗症状性椎动脉开口处狭窄的疗效 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(2): 65-67.

[16] 杨文进, 张磊, 李子付, 等. 药物涂层球囊治疗大脑中动脉粥样硬化急性闭塞 2 例 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(12): 563-564.

[17] 胡明哲, 乔寒子, 吴光亮, 等. 药物涂层球囊扩张成形治疗椎动脉亚急性闭塞性卒中患者一例 [J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(1): 49-52.

[18] 唐垚, 贺迎坤, 赵耀, 等. 药物涂层球囊治疗椎基底动脉支架内再狭窄的应用研究 [J]. 中华放射学杂志, 2022, 56(1): 87-92.

[19] 刘文, 魏芳晶. 药物涂层球囊在分叉病变中的应用 [J]. 国际心血管病杂志, 2022, 49(6): 321-325.

[20] 张欣欣, 杨永忠, 张艳玲, 等. 药物洗脱支架联合药物涂层球囊处理冠状动脉分叉病变的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(32): 3570-3575.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《现代医学与健康研究电子杂志》专题栏目约稿通知

为了更好地服务读者, 加强各个学科的学术交流, 2023 年《现代医学与健康研究电子杂志》继续开设专题栏目, 内容包括该专题所涉及领域或学科的临床研究论著, 以及对学科研究现状、进展的综述等, 请登录本刊网站 (<http://xdyx.ijournals.cn>) 查询来稿要求。本刊会在杂志上提前预告部分重点专题, 希望各学科的专家、学者以及相关的研究人员踊跃投稿, 本刊将优先安排(特别提示: 专题的刊出不影响其他来稿的出版)。期待各个专题相关领域的专家、学者能在此分享研究心得, 共同促进我国医学学术繁荣。

《现代医学与健康研究电子杂志》2023 年专题

- | | | | | | |
|-------|----------|-------|----------|--------|---------|
| 第 1 期 | 呼吸系统疾病专题 | 第 5 期 | 妇科病专题 | 第 9 期 | 产科疾病专题 |
| 第 2 期 | 骨伤科专题 | 第 6 期 | 泌尿系统疾病专题 | 第 10 期 | 甲状腺疾病专题 |
| 第 3 期 | 心脏病专题 | 第 7 期 | 脑血管疾病专题 | 第 11 期 | 急危重症专题 |
| 第 4 期 | 消化系统疾病专题 | 第 8 期 | 肝胆疾病专题 | 第 12 期 | 肿瘤专题 |